

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

| | | |
|---------------|--------------------------------------|---------------|
| (51) Int. Cl. | (11) 공개번호 | 특1999-0039932 |
| A61K 31/065 | (43) 공개일자 | 1999년06월05일 |
| A61K 31/21 | | |
| (21) 출원번호 | 10-1997-0060183 | |
| (22) 출원일자 | 1997년11월14일 | |
| (71) 출원인 | 김종국 | |
| | 대한민국 | |
| | 463500 | |
| | 경기도 성남시 분당구 구미동 75번지 우방빌라 105동 301호 | |
| (72) 발명자 | 김종국 | |
| | 대한민국 | |
| | 463-050 | |
| | 경기도 성남시 분당구 구미동 75번지 우방빌라 105동 301호 | |
| | 이사원 | |
| | 대한민국 | |
| | 449-080 | |
| | 경기도 용인시 백암면 근창리 93-1 | |
| | 조연주 | |
| | 대한민국 | |
| | 540-000 | |
| | 전라남도 순천시 매곡동 삼풍그린파크2차 101동1202호 | |
| | 고종호 | |
| | 대한민국 | |
| | 151-000 | |
| | 서울특별시 관악구 신림동 산 56-1 가곡생활동 934동 402호 | |
| | 이미경 | |
| | 대한민국 | |
| | 430-008 | |
| | 경기도 안양시 만안구 안양8동 360-8 신성주력나동 302호 | |
| (74) 대리인 | 백남훈 | |
| | 허상훈 | |
| (77) 심사청구 | 있음 | |
| (54) 출원명 | 바이페닐 디메틸 디카르복실레이트(DDb) 제제 | |

요약

본 발명은 바이페닐 디메틸 디카르복실레이트(DDb) 제제에 관한 것으로서, 더욱 상세하게는 수난용성인 바이페닐 디메틸 디카르복실레이트에 오일, 비아온성 계면활성제, 보조 계면활성제를 함께 함유시키고 SEDDS(Self-emulsifying drug delivery system)를 이용함으로써 수상에 분산 시 자발적으로 작은 입자크기를 가진 에멀전을 형성하여 약물의 용출성을 증가시키고, 수상에서 약물의 침전을 방지하여 지속적인 약효를 발휘하도록 하여 저용량에서도 생체 이용률을 증가시켜 유효약물의 사용량을 줄이고 그에 따라 약값과 치료비를 절감시키는 효과를 가지는 바이페닐 디메틸 디카르복실레이트(DDb) 제제에 관한 것이다.

대표도

도5

영세서

도면의 간단한 설명

도 1은 계면활성제(Tween 80)와 오일(Neobee-M5)으로 구성된 조성에서 DDB의 용해도를 나타낸 그래프이고;

도 2는 보조계면활성제(트리아세틴)만이 함유된 조성에서 DDB의 용해도를 나타낸 그래프이고;

도 3은 계면활성제(Tween 80)와 오일이 함유된 조성과 계면활성제(Tween 80)만이 있는 조성에 각각 보조계면활성제(트리아세틴) 첨가에 따른 DDB의 용해도를 나타낸 그래프이고;

도 4는 본 발명의 DDB제제와 공지 DDB제제에 대한 용출을 비교실험 결과를 나타낸 그래프이고;

도 5는 본 발명의 DDB제제와 공지 DDB제제에 대한 생체이용률 비교실험 결과를 나타낸 그래프이다.

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 바이페닐 디메틸 디카르복실레이트(DBB) 제제에 관한 것으로서, 더욱 상세하게는 수난용성인 바이페닐 디메틸 디카르복실레이트에 오일, 비이온성 계면활성제, 보조 계면활성제를 함께 함유시키고 SEDDS(Self-emulsifying drug delivery system)를 이용함으로써 수상에 분산 시 자발적으로 작은 입자크기를 가진 에멀전을 형성하여 약물의 용출성을 증가시키고, 수상에서 약물의 침전을 방지하여 지속적인 약효를 발휘하도록 하여 저용량에서도 생체 이용률을 증가시켜 유효약물의 사용량을 줄이고 그에 따라 약값과 치료비를 절감시키는 효과를 가지는 바이페닐 디메틸 디카르복실레이트 제제에 관한 것이다.

바이페닐 디메틸 디카르복실레이트(biphenyl dimethyl dicarboxylate, 이하 "DBB"라 함)는 오미자(Schizandra chinensis)에서 분리된 유효성분 중의 하나인 시잔드린 C(Schizandrin C)의 합성 유도체로서 간염치료와 간보호작용이 있으며, 임상적으로도 바이러스에 의한 급·만성 간염 환자 및 만성 간질환과 약물독성에 의해 간손상을 받은 환자의 상승된 혈청 트랜스아미나아제(transaminase) 수치를 현저하게 개선시키는 효과가 있다고 알려져 있으며 국내에서도 간염 치료제로 널리 이용되고 있다. 그러나, DBB는 물에 매우 난용성(약 3.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ in water 25 $^{\circ}\text{C}$)이고 장관내 용출이 매우 저조하여 정제로 복용시 생체이용률이 약 20 ~ 30%로 낮은 값을 나타내므로 과량 복용하여야 하는 단점이 있다.

제제화 수단에 의한 난용성 약물의 용출 증가와 가용화의 방법으로는 수용성 고분자 물질과의 고체 분산제 형성하는 방법, 용매 침착법, 계면활성제의 미셀상호작용을 이용하는 방법, 입자의 미분화와 가용성 염을 형성하는 방법, 사이클로 맥스트린류와의 복합제 형성방법, 결정형의 변화(crystal modification), 프로드럭화, 용매보조제와 계면활성제를 사용하는 방법 등이 응용되어 왔다.

난용성 DBB의 용출성을 증가시키기 위하여 폴리에틸렌글리콜(PEG)을 비롯하여 포비론(PVP), 만니톨, 폴락사머407, 대옥시콜린산 나트륨, 사이클로 맥스트린류 및 레시틴을 이용한 고체 분산제를 제조한 바 있다. 또한, 폴리소르베이트와 PEG6000을 함께 용용, 용매법으로 제조하여 7.5mg의 저용량으로 생체이용률을 향상시킨 DBB제제와 연질캡슐제로 가용화시킨 제형이 있으나 이는 수상에서 침전이 빠른 단점이 있다. 또한, 계면활성제와 생체막 구성성분인 인지질(PC)과 당질산을 사용하여 약물의 장관내 흡수를 증가시키기 위해 혼합미셀을 이용한 가용화를 시도하였으나, 미셀내에 약물을 가용화시킬 수 있는 부피의 한계와 혼합미셀의 위산내 불안정성에 의해 생체이용률을 증가시키지 못하는 문제점이 지적되었다. 또한, 폴락사머407을 이용하여 1회 용량이 7.5mg인 경질캡슐제에도 상용화된 바 있다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

본 발명자들은 수난용성인 DBB를 가용화하는 방법에 대해 오랫동안 연구하였고, 그 결과 DBB와 함께 트리글리세라이드 등의 오일, HLB(hydrophilic lipophilic balance)값 8 ~ 16의 비이온성 계면활성제, 그리고 트리아세틴 등의 보조 계면활성제를 함유시키고 이를 SEDDS하에서 제제화함으로써 본 발명을 완성하였다.

따라서, 본 발명은 약물 용출성이 우수하고, 저용량에서도 생체 이용률이 높아 적은 양의 약물투여로도 충분히 우수한 약효를 얻게 되는 DBB제제를 제공하는데 그 목적이 있다.

발명의 구성 및 작용

본 발명은 SEDDS(Self-emulsifying drug delivery system)하에서 제제 1g당 DBB 6~10 mg, 오일 20~40 중량%, HLB값 8 ~ 16 범위의 비이온성 계면활성제 20~40 중량% 및 보조 계면활성제 20~40 중량%가 함유되어 있는 DBB 제제를 그 특징으로 한다.

이와 같은 본 발명을 더욱 상세히 설명하면 다음과 같다.

본 발명에서 적용되고 있는 SEDDS(Self-emulsifying drug delivery system)는 물에 분산시 자발적으로 분산되는 시스템으로서, 오일과 계면활성제의 등방성 혼합물(isotropic mixture)에 물을 가하게 되면 적은 에너지를 가하여도 쉽게 분산되어 에멀전을 형성하는 시스템이다. 상업적으로 SEDDS는 농약이나 살충제와 같이 사용시에 희석하여 사용하게 되는 농축제제에 주로 적용되어 왔으며, 의학분야에서 적용된 예는 적다.

최근에는 SEDDS를 이용한 사이클로소포린 A 제제가 면역억제제로서 널리 시판되고 있다. SEDDS를 이용한 제제는 난용성 약물의 경구투여에 적합한 제형으로서, 제제가 경구투여되면 위장관내에서 자발적으로 분산되어 넓은 표면적을 가진 작은 에멀전을 형성하여 약물의 흡수 결정단계인 용출을 용이하게 하여 생체이용률을 향상시키게 된다.

제제의 유효된 정도를 판단하는 방법으로는 입자의 크기 측정과 광형형 양상의 조사 등이 있으나 자발적으로 형성된 에멀전의 물리적 성상이나 용과 오일상의 계면장력을 파괴하는 특성을 자세히 밝히지는 못하며 희석시 나타나는 SEDDS 상을 단지 예측할 뿐이다.

용용성인 약물의 용해성을 증가시키고 분산을 돕고 빠른 유효를 위하여 보조용해제(cosolvent)를 사용하기도 하는 바, 이는 보조용해제가 제형으로부터 확산됨으로써 용과 오일의 계면을 파괴하여 계면장력을 낮추기 때문이다. 수용성 보조용해제의 경우, 수상에 희석시 약물이 침전되는 단점이 있다.

SEDDS에 적합한 오일(oil)로서 중간사슬길이의 오일은 긴사슬길이의 또는 짧은사슬길이의 오일을 사용한 경우보다 난용성 약물의 용해성을 증진시키고 장관내 흡수를 증가시키며 분산시 작은 입자 크기를 가진 에멀전을 형성하게 된다. 본 발명에 사용되는 오일은 통상적으로 경구용으로 사용가능한 트리글리세라이드류 및 피마자유 등을 포함한 식물유 중에서 선택된 것으로 DBB의 용해도가 비교적 높은 것을 사용한다. 바람직하기로는 탄소원자수 8 ~ 10의 트리글리세라이드를 사용하는 것이다. 오일은 DBB 제제 전체 중량에 대비하여 20 ~ 40 중량% 범위내에서 함유시키는 것이 바람직한 바, 그 함량이 20 중량% 미만이면 오일내에 가용화되어 침전을 방지할 수 있는 약물의 양이 감소하고, 40 중량%를 초과하면 분산시 생성되는 에멀전의 입자크기가 커지고 오일만에 의해 가용화될 수 있는 양의 한계가 있는 문제가 있다.

본 발명에서는 비이온성 계면활성제로서 HLB(hydrophilic lipophilic balance)값이 8~16 범위인 것을 사용하며, 예를들면 폴리소르베이트류, 스펀류, 폴록사머류, 에크시화 피마자유, 하이드록시화 피마자유, 포화된 폴리글리콜라이드 및 글리세라이드류 중에서 선택된 단독 또는 혼합물이다. 특히, 비이온성 계면활성제로서 불포화아실기가 포함된 올레이트류 예를들면 폴리소르베이트계(Tween™)를 사용하면 보다 안정된 시스템을 유지하게 된다. 본 발명자들의 실험에 의해서도 폴리소르베이트류의 계면활성제는 전해질과 약산, 약염기의 조건에서 안정하며 담즙염에 비해 장관내 약물의 흡수 촉진효과가 비교적 우수함을 알 수 있었다. 이러한 비이온성 계면활성제는 DDB 제제 전체 중량에 대하여 20 ~ 40 중량% 범위내에서 함유시키는 것이 바람직한 바, 그 함량이 20 중량% 미만이면 생성된 에멀전의 입자크기가 커지고 가용화될 수 있는 약물의 양이 감소하고, 40 중량%를 초과하면 수상의 형가시 분산이 잘 이루어지지 않아 에멀전의 형성이 어렵고 계면활성제 양이 과다하여 독성을 유발할 수 있는 문제가 있다.

또한, 본 발명에서는 상기 비이온성 계면활성제와 함께 보조 계면활성제를 DDB 제제에 함유시키는 바, 이는 DDB의 용해도를 증가시키고 유효시 제제의 분산성을 향상시키게 된다. 보조 계면활성제로는 트리아세틴, 디에틸렌 글리콜 모노에탈에테르를 사용할 수 있다. 통상적으로 난용성 약물 제제화시 용매 또는 보조 계면활성제로서 폴리에틸렌글리콜류를 함유시키는데, 폴리에틸렌글리콜류는 수용성 보조용해제로서 장관내에서 제제의 회색시 약물의 침전이 형성될 가능성이 높고 계면활성제와 오일에 혼합이 되지 않아 장기간 보관시 상이 분리되어 안정성이 나빠지는 단점이 있다. 이에 반하여, 본 발명에서 사용되는 보조 계면활성제는 경구적으로 사용가능하며 회색시 약물의 침전이 적고 계면활성제와 오일상에 모두 혼합되어 균일한 조성을 유지하게 된다. 바람직하기로는 보조 계면활성제로서 트리아세틴을 사용하는 것이며, 트리아세틴은 캡슐제와 정제, 그레놀의 고분자 코팅제로 사용되고 있으며 식품의 용매로 첨가되기도 하고 비경구용 수액제제에서 체내 대사후 질소원으로 이용가능함이 보고 되었으며 난용성 항암제인 탁솔의 가용화에 이용된 보고가 있다. 이러한 보조 계면활성제는 DDB 제제 전체 중량에 대비하여 20 ~ 40 중량% 범위내에서 함유시키는 것이 바람직한 바, 그 함량이 20 중량% 미만이면 원하는 약물의 용해 효과물 얻기가 어렵고, 40 중량%를 초과하면 트리아세틴에 의한 독성과 분산시 생성되는 에멀전의 입자크기가 증가하는 문제가 있다.

또한, 유효약물로서 함유되는 DDB는 상기와 같은 조성으로 구성된 제제 1g에 대해 6 ~ 10mg 함유되는 바, DDB의 함량이 6mg 미만이면 유효한 약효를 얻기위한 제제의 1회 투여부피가 커지고 하고, 10mg을 초과하면 제제의 보관과정이나 투여 후 위장관내에서 회색에 의해 약물이 침전될 문제가 있다.

상기에서 설명한 바와 같은 본 발명의 DDB 제제는 그 제조방법이 매우 간단하고, 가용화에 의해 수상에서 안정하며 용출성이 증대되고 생체이용률이 증가되므로 적은 용량을 투여하여도 충분한 효과를 얻을 수 있는 경제성이 좋은 제제이다.

이와 같은 본 발명은 다음의 실험예를 통하여 더욱 상세히 설명하겠는 바, 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니다.

실험예 1 : 미셀에 의한 가용화 시도

이온성 계면활성제로 생성된 미셀이 산성조건에서 불안정함을 알고 비이온성계면활성제를 사용하여 미셀에 의한 DDB의 가용화를 시도하였다. 그 결과 다음 표 1에 나타난 바와 같이 미셀에 의한 DDB의 용해도가 <300 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 으로 작은 값을 나타내므로 약물의 가용화 방법으로 적합하지 않다.

[표 1]

| 계면활성제 | 용해도($\mu\text{g}/\text{ml}$) |
|------------------------|--------------------------------|
| Labrasol ^{a)} | 88 |
| Tween 20 | 72.6 |
| Tween 80 | 177.1 |
| Tween 85 | 255.9 |

^{a)} Labrasol : 코코넛오일에서 추출한 C_8/C_{10} 폴리글리콜라이즈 글리세라이드, Gattefosse社(Westwood, NJ)

실험예 2 : 오일 단독 조성에서 DDB의 가용화

SEDDS 시스템을 적용하고 다음 표 2에 나타난 바와 같은 오일 단일조성하에서 DDB의 용해도를 측정하였다. 그 결과 비이온성 계면활성제 및 보조 계면활성제의 부재(不在)하에서 단순히 오일의 종류만을 달리하였을 경우, DDB의 용해도에는 별다른 차이를 나타내지 못하였다.

[표 2]

오일 종류에 따른 용해도 측정(n=4)

| 오일의 종류 | 용해도($\mu\text{g}/\text{g}$) \pm S.D. |
|--|--|
| 에멀 올레이트 | 0.62787 \pm 0.01775 |
| 트리글리세라이드 (neobee M-5) ^{a)} | 1.29123 \pm 0.01446 |
| captex ^{b)} 200 | 1.17634 \pm 0.01006 |
| captex ^{b)} 300 | 1.22196 \pm 0.05149 |
| 피마자유 | 1.09884 \pm 0.00368 |
| 대두유 | 1.04900 \pm 0.09300 |
| 참기름 | 1.01600 \pm 0.06200 |
| 연실유 | 1.12300 \pm 0.14600 |

^{a)} neobee M-5 : C_8/C_{10} 트리글리세라이드, Stephan company(U.S.A.)
^{b)} captex : 코코넛오일에서 추출한 C_8/C_{10} 의 폴리글리콜라이즈 글리세라이드, Abitec(Columbus, OH)

실험예 3 : 계면활성제와 오일의 조성에서 DDB의 가용화

약물을 위장관내에서 안정한 형태로 가용화 시키기 위한 계면활성제와 오일의 조성비를 결정하기 위하여 다음과 같은 실험을 실시하였다.

계면활성제로는 Tween 80을 선택하고, 오일로는 Neobee-M5를 선택하고, SEDDS를 적용하였다. Tween 80과 Neobee-M5의 각 조성비에 제 1 액(인공위액; 염화나트륨 2g, 염산 7mL에 물을 첨가하여 제조한 1L 용액으로 pH가 약 1.2 정도)을 중량비로 5배 가한 다음 10초간 거세게 교반한 후 $37 \pm 0.2^\circ\text{C}$ 수욕상에서 2시간 동안 흔들어주면서 방치하였다. 생성된 에멀전은 $0.45 \mu\text{m}$ 로 여과하여 용해도를 측정하였으며, 그 결과는 도 1에 나타내었다.

도 1에 의하면, Tween 80과 Neobee-M5의 혼합비가 2 : 1 ~ 4 : 1 중량비 범위내에서 DDB의 용해도가 월등히 향상된 결과를 보이고 있고, 그 조성비가 2 : 1 미만이면 약물의 용해도가 급격히 감소하는 경향을 나타내고 있다. 그러나, 과량의 계면활성제 함유는 독성의 문제가 있으므로 계면활성제의 함량을 보다 감소시킬 수 있는 새로운 조성이 요구된다.

실험예 4 : 트리아세틴 단독 조성에서 DDB의 용해도

SEDDS를 적용하고 트리아세틴만이 함유된 단일조성에서 트리아세틴의 함량증가(w/w%)에 따른 DDB의 용해도를 측정하였으며, 그 결과는 도 2에 나타내었다.

도 2에 의하면, 트리아세틴의 함량이 증가됨에 따라 DDB의 용해도가 증가되는 경향을 보였으나, 트리아세틴의 함량이 지나치게 과량이면 독성의 유발과 분산에 의한 에멀전 형성시 입자크기가 증가되는 또다른 문제가 발생하므로 트리아세틴의 함량을 감소시킬 수 있는 새로운 조성이 요구된다.

실험예 5 : 계면활성제, 오일 및 트리아세틴의 조성에서의 DDB의 용해도

계면활성제로는 Tween 80을 선택하고, 오일로는 Neobee-M5를 선택하고, 보조계면활성제로는 트리아세틴을 선택한 조성하에서 SEDDS를 적용하였다. Tween 80과 Neobee-M5의 함량비는 2 : 1 중량비로 결정하였으며, 트리아세틴의 함량만을 점차로 증가시키면서 DDB의 용해도를 측정하였다.

그리고, 이에 대한 비교예로서, Tween 80만이 함유된 조성에 트리아세틴의 함량을 증가시키면서 DDB의 용해도를 측정하였다. 이에 대한 용해도 측정 결과는 도 3에 나타내었다.

도 3에 의하면, Tween 80과 Neobee-M5(2 : 1 중량비) 조성에 트리아세틴을 첨가하는 경우(가) 그리고 Tween 80에 트리아세틴을 첨가하는 경우(나) 모두 트리아세틴 함량이 증가됨에 따라 DDB의 용해도가 증가되는 양상을 보였으나, (가)의 경우가 (나)의 경우에서 보다 높은 용해도를 가진다. 다시말하면, 계면활성제와 오일이 2 : 1 중량비를 이루고, 트리아세틴이 중량비로 35% 첨가하는 경우(가)는 수상을 가하여도 DDB를 제제 1g당 약 6mg까지 가용화가 가능하였으며, 이 조성에서 수상이 없는 마이크로에멀전(microemulsion concentrate)에는 제제 1g당 DDB를 10mg 정도 가용화시킬 수 있었다.

실험예 6 : 용출성 측정(dissolution test profiles)

Tween 80과 Neobee-M5(2 : 1 중량비), 그리고 트리아세틴이 35% 함유되어 있고 제제 1g 당 DDB가 6mg이 분산되어 있는 본 발명의 DDB제제와 지셀™ (구주제약 제품), DDB분말, DDB와 Ca-CMC의 혼합물(2 : 1 중량비) 각각에 대하여 다음과 같은 방법으로 용출실험하였다.

각각의 제제는 DDB 함량이 15mg이 되도록 젤라틴 캡슐에 충전한 후 싱커(sinker)에 넣고 900mL의 중류수를 용출액으로 하여 미국약전 제22 개정판(USP XXII)의 패들법(paddle method)에 따라 회전속도 100 rpm에서 정해진 시간마다 시료를 3mL 취하고 3mL를 보충하여 용출실험을 하였다.

그 결과는 도 4에 나타내었는 바, 본 발명에 따른 DDB제제가 가장 우수한 용출성을 보이고 있음을 알 수 있다.

실험예 7 : 본 발명의 DDB 제제를 수상에 분산 후 시간에 따른 입자의 크기 측정

Tween 80과 Neobee-M5(2 : 1 중량비), 그리고 트리아세틴이 35% 함유되어 있고 제제 1g 당 DDB가 6mg이 녹아있는 본 발명의 DDB제제 조성에 중류수와 제 1액을 가한 후 시간에 따른 입자의 크기를 측정하였으며, 그 결과는 다음 표 3에 나타내었다.

[표 3]

| (단위: nm) | | |
|----------|-----------------|-----------------|
| 시간(hr) | 중류수 | 제 1 액 |
| 0.5 | 162.80 ± 50.07 | 200.43 ± 10.30 |
| 1 | 329.97 ± 24.13 | 284.07 ± 44.39 |
| 2 | 295.90 ± 27.38 | 307.43 ± 132.14 |
| 4 | 593.40 ± 132.02 | 504.33 ± 193.50 |

실험예 8 : 생체이용률 측정

Tween 80과 Neobee-M5를 2 : 1 중량비로 혼합한 후, 여기에 트리아세틴의 함량이 35 중량% 되도록 가하고, 이러한 조성 1g당 DDB를 6mg 가하고 상온에서 용해시켜 균일하게 혼합된 제제를 제조하였다. 제 1 액에서 37°C 온도로 2시간동안 교반한 후 방치하였으며, 방치시 약물의 침전은 형성되지 않았다.

상기에서 제조한 DDB제제가 함유된 캡슐과, 비교제제로서 지셀™

(구주제약 제품) 및 0.5% Ca-CMC에 DDB를 현탁시킨 제제에 대한 생체 이용률을 비교 측정하였다. 각각의 제제를 스프래그-다워리(male Sprague-Dawley)에 존대로 경구투여한 후 혈중 약물농도-시간 곡선으로부터 혈중 약물 면적법(AUC)에 의하여 생체 이용률을 비교 측정하였다. 도 5에 제시된 바와 같이, 본 발명의 DDB제제가 함유된 캡슐이 통상의 DDB제제에 비교하여 증가된 혈중 농도 양상을 나타내었으며, 혈중농도가 유의적인 차이를 나타내었다($p < 0.05$).

또한, 다음 표 4는 DDB의 랫드(rat)에서의 약물동태에 관한 것으로 혈중 약물 면적법(AUC)에 의한 생체 이용률 결과를 보여주고 있다.

[표 4]

| 제 형 | AUC \pm S.D. |
|----------------|-------------------|
| 본 발명의 DDB제제 | 9.823 \pm 2.255 |
| 0.5% Ca-CMC 현탁 | 2.218 \pm 0.536 |
| 지혈 | 1.955 \pm 0.712 |

발명의 효과

상기에서 설명한 바와 같이, 본 발명에서는 수난용성인 DDB에 오일, 비이온성 계면활성제, 보조 계면활성제를 함께 함유시키고 SEDDS를 이용함으로써 약물의 용출성을 증가시키고, 수상에서 약물의 침전을 방지하여 지속적인 약효를 발휘하도록 하여 저용량에서도 생체 이용률을 증가시켜 유효약물의 사용량을 줄이고 그에 따라 약값과 치료비를 절감시키는 효과를 얻는다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

SEDDS(Self-emulsifying drug delivery system)하에서 제제 1g당 바이페닐 디메틸 디카르복실레이트(DDB) 6~10 mg, 오일 20~40 중량%, HLB(hydrophilic lipophilic balance)값 8 ~ 16의 비이온성 계면활성제 20~40 중량% 및 보조 계면활성제 20~40 중량%가 함유된 것임을 특징으로 하는 바이페닐 디메틸 디카르복실레이트(DDB) 제제.

청구항 2.

제 1 항에 있어서, 상기 오일은 트리글리세라이드류 및 식물유 중에서 선택된 것임을 특징으로 하는 바이페닐 디메틸 디카르복실레이트(DDB) 제제.

청구항 3.

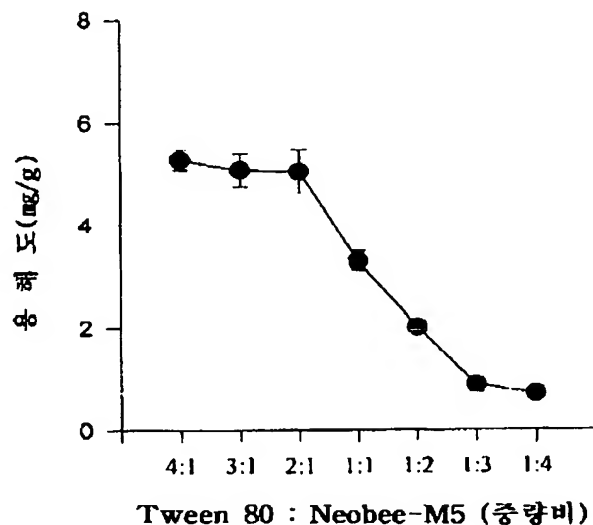
제 1 항에 있어서, 상기 비이온성 계면활성제는 폴리소르베이트류, 스펜류, 폴록사머류, 에톡시화 피마자유, 하이드록시화 피마자유, 포화된 폴리글리코사이드 및 글리세라이드류 중에서 선택된 단독 또는 혼합물인 것임을 특징으로 하는 바이페닐 디메틸 디카르복실레이트(DDB) 제제.

청구항 4.

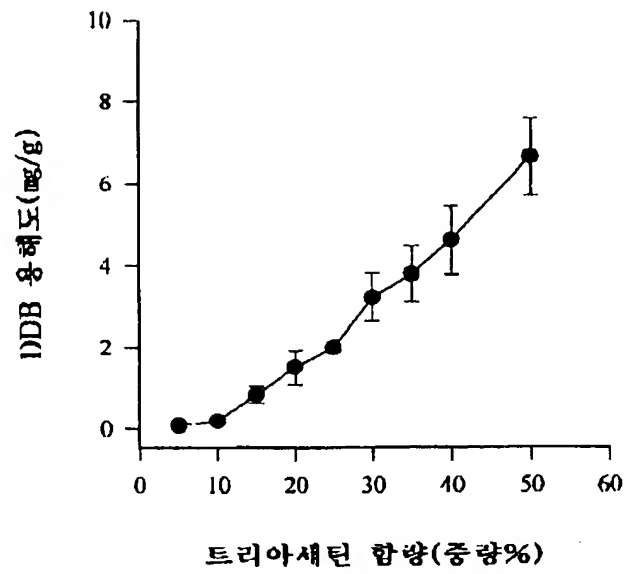
제 1 항에 있어서, 상기 보조 계면활성제는 트리아세틴 및 디에틸렌 글리콜 모노에틸에테르 중에서 선택된 것임을 특징으로 하는 바이페닐 디메틸 디카르복실레이트(DDB) 제제.

도면

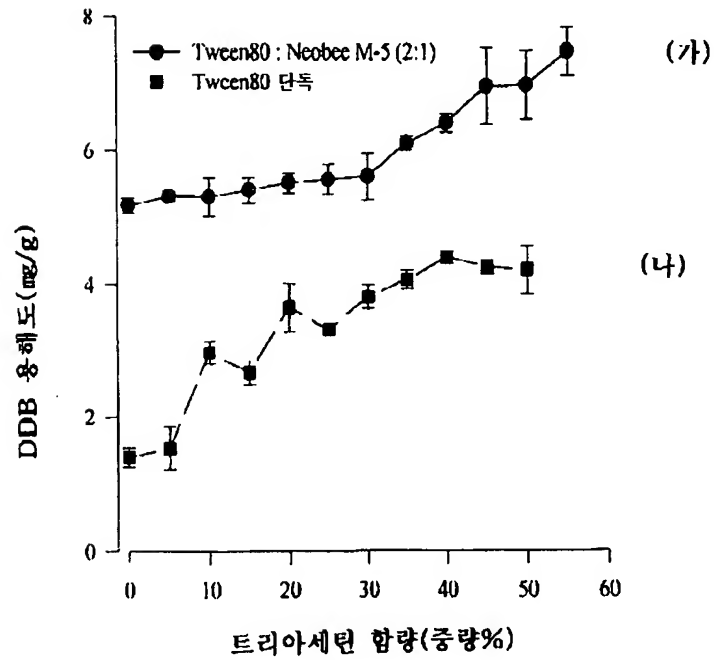
도면 1



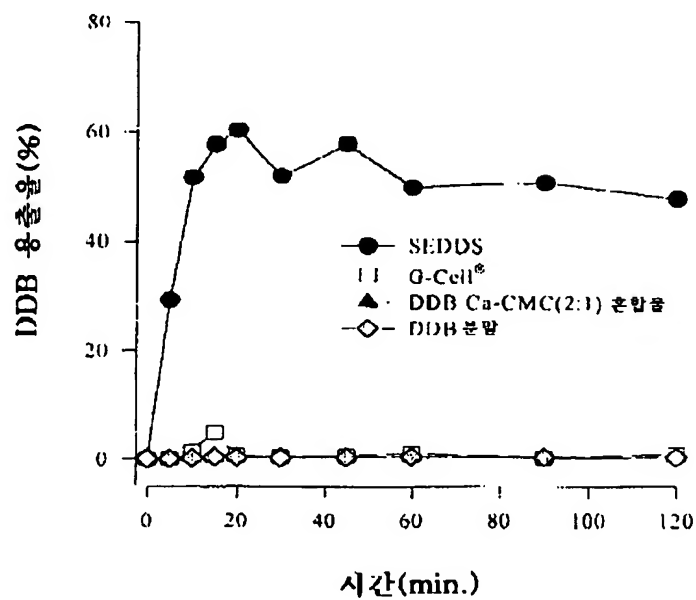
도면 2



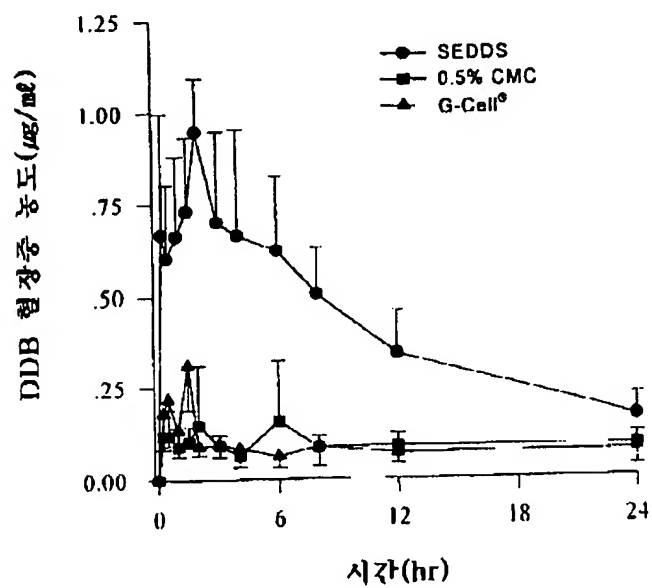
도면 3



도면 4



도면 5



Abstract

The present invention relates to a biphenyldimethyldicarboxylate (BDD) formulation comprising BDD together with oil, a nonionic surfactant and an auxiliary surfactant. The BDD formulation is a self-emulsifying drug delivery system (SEDDS) which spontaneously forms an emulsion having small-sized particles when dispersed in an aqueous phase, thereby providing an enhanced bioavailability of the drug through increased elution rates and sustained effect of the drug.